

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610140836.7

[51] Int. Cl.

C07D 249/08 (2006.01)

A01N 43/653 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 1 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 100451007C

[22] 申请日 2006.10.12

[21] 申请号 200610140836.7

[73] 专利权人 杭州宇龙化工有限公司

地址 311106 浙江省杭州市余杭区塘栖镇
工业开发区

[72] 发明人 许良忠 吴华龙 胡志强 朱 琪
于观平 毕文照 沈新良 徐黎婷

[56] 参考文献

EP0111658A2 1984.6.27

CN1259867A 2000.7.12

US4466974A 1984.8.21

US4992458A 1991.2.12

审查员 温国永

[74] 专利代理机构 杭州中平专利事务所有限公司
代理人 翟中平

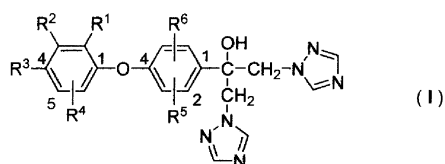
权利要求书 1 页 说明书 11 页

[54] 发明名称

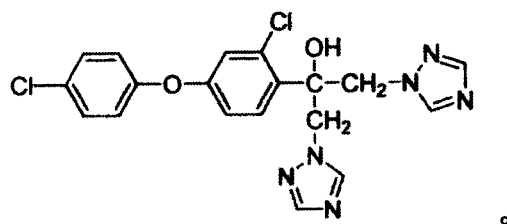
含芳醚双三氮唑类化合物及其用途

[57] 摘要

本发明公开了一种含芳醚双三氮唑类化合物及其用途, 化合物具有如下结构式(I) 或所述结构式(I) 在农林药物学上可接受的对映体, 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 为氢、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、甲氧基、硝基或卤素; 所述 C_{1-4} 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 所述卤素原子为氟、氯、溴或碘。所述化合物显示出很强的抑制真菌活性, 可用于制备农林用杀真菌剂等用途。



- 1、一种含芳醚双三氮唑类化合物，其特征在于：其结构式为



含芳醚双三氮唑类化合物及其用途

技术领域

本发明涉及农林用杀菌剂领域，特别涉及一种含芳醚双三氮唑类化合物及其酸加成盐、金属盐复合物，以及制备方法及其作为农林用杀菌剂在防治农林业真菌病害上的用途。

背景技术

危害动植物而使动植物致病的有害生物主要是真菌、细菌和病毒。对植物而言，植物的主要病害是真菌病害。已商品化的杀菌防病药剂绝大多数为杀真菌剂，杀细菌剂则屈指可数，防病毒剂为数甚少。因素之一就是真菌病害具有普发性，造成的危害和损失也最大。在众多的真菌病害防治剂中，三唑类杀菌剂是典型的杀真菌类型。近 30 年来，三唑类杀菌剂以其高效、低毒、广谱而备受青睐，不仅如此，多数三唑类杀菌剂同时具有植物生物调节功能。但另一方面三唑类杀菌剂是内吸治疗型杀菌剂，作用机制和作用位点单一，长期频繁的使用，病害已产生了较严重的抗药性，不少品种由于抗性已失去原有的高效性。如三唑酮防治草莓白粉病，用量少防效低，用量大则易产生药害，抑制草莓生长。因而开发新型的三唑类杀菌剂便成为当务之急。

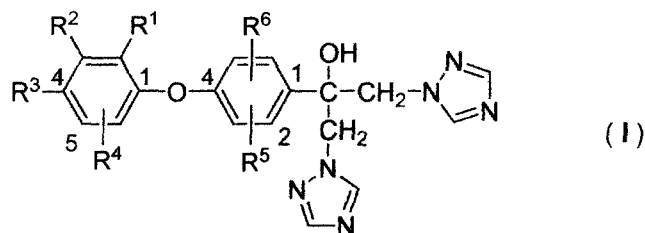
英国专利 GB2078719A 公开了具有杀菌活性的双三氮唑类化合物，但该专利所公开的化合物其取代基不包括芳醚基。本发明提供了新的含芳醚双三氮唑类杀菌剂，部分化合物抑菌活性与商品化三唑类杀菌剂戊唑醇、噁唑唑相当，具有很好的商品化前景。

发明内容

本发明所要解决的技术问题在于提供一种具有高生物活性的作为农林用杀菌剂的含芳醚双三氮唑类化合物及其酸加成盐、金属盐复合物。

本发明所要解决的另一个技术问题在于提供一种上述含芳醚双三氮唑类化合物及其酸加成盐、金属盐复合物在防治农林业真菌病害上的应用, 这些病害大多是由隶属于子囊菌门、担子菌门、半知菌门的多个属的真菌引起的, 如葡萄孢属、交链孢属、黑星孢属、轮枝孢属、镰刀属、球壳孢属等。

为解决上述技术问题, 本发明提供了一种含芳醚双三氮唑类化合物, 具有如下结构式 (I) 或所述结构式 (I) 在农林药物学上可接受的对映体:



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 为氢、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、甲氧基、硝基或卤素;

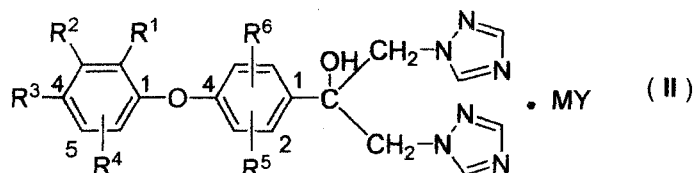
所述 C_{1-4} 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

所述卤素原子为氟、氯、溴或碘。

所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 取代基可以相同也可以不同。

所述酸加成盐的酸可以为盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、高氯酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、草酸、富马酸或邻苯二酸中的一种或几种。

所述芳醚双三氮唑类化合物的金属盐复合物, 其特征在于, 具有如下结构式(II):



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 为氢、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、甲氧基、硝基或卤素;

所述 C_{1-4} 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

所述卤素原子为氟、氯、溴或碘;

所述 M 为元素周期表 II_A、IV_A、I_B、II_B、VI_B、VII_B 或 VIII 族的阳离子;

所述 Y 为中和阳离子 M 电荷的阴离子。

所述的含芳醚双三氮唑类化合物作为农林用杀菌剂在防治农林业真菌病害上的应用。

所述的含芳醚双三氮唑类化合物作为农林用杀菌剂在防治农林业真菌病害上的应用，所述农林业真菌病害是由隶属于子囊菌门、担子菌门、半知菌门的一个或多个属的真菌引起的。

所述的含芳醚双三氮唑类化合物作为农林用杀菌剂在防治农林业真菌病害上的应用，所述农林业真菌病害是由葡萄孢属、交链孢属、黑星孢属、轮枝孢属、镰刀属或球壳孢属的一种或多种真菌引起的。

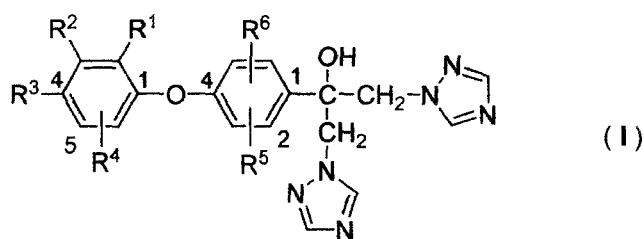
所述的含芳醚双三氮唑类化合物的酸加成盐作为农林用杀菌剂在防治农林业真菌病害上的应用。

所述的芳醚双三氮唑类化合物的金属盐复合物作为农林用杀菌剂在防治农林业真菌病害上的应用。

本发明提供的化合物不但具有较高的生物活性，而且与类似产品比较生产成本低，是一个非常有应用前景的农用杀菌剂新品种。

具体实施方式

本发明含芳醚双三氮唑类杀菌剂化合物 (I) 及其农业上可接受的酸加成盐和金属盐复合物，通式为：



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 为 H、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、甲氧基、硝基或卤素， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 可以相同或不同；

上述 C_{1-4} 烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基；上述卤素原子为氟、氯、溴、碘。

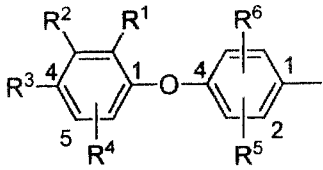


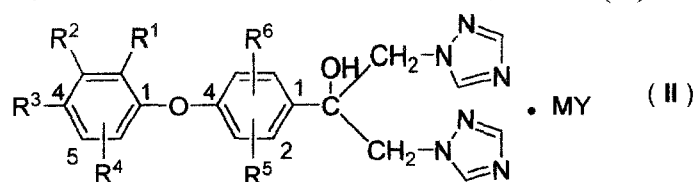
表 1 本发明三唑类化合物中的基团的化学结构举例

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	H	H	H	H
2	H	H	Cl	H	H	6-Cl
3	Cl	H	Cl	H	H	H
4	H	H	Cl	H	H	H
5	H	Cl	H	5-Cl	H	H
6	H	Cl	H	6-Cl	H	H
7	H	Cl	H	H	H	H
8	H	Br	H	H	H	H
9	H	H	CH ₃	H	H	H
10	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
11	F	H	H	H	H	H
12	H	F	H	H	H	H
13	H	H	F	H	H	H
14	Br	H	H	H	H	H
15	H	H	Br	H	H	H
16	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H
17	H	H	C ₄ H ₉ -t	H	H	H
18	OCH ₃	H	H	H	H	H
19	H	H	NO ₂	H	H	H
20	CF ₃	H	H	H	H	H
21	H	H	CF ₃	H	H	H
22	Br	H	Br	H	H	H
23	Br	H	Cl	H	H	H
24	Cl	H	Br	H	H	H
25	H	Cl	Cl	6-Cl	H	H
26	CH ₃	H	Cl	H	H	H
27	NO ₂	H	CF ₃	H	H	H
28	NO ₂	H	NO ₂	6-CF ₃	H	H

29	Cl	Cl	H	H	H	H
30	CH ₃	H	H	H	2-CH ₃	H
31	H	H	Cl	H	2-CH ₃	H
32	Cl	H	CF ₃	H	H	H
33	Cl	H	CF ₃	H	H	6-Cl
34	H	H	Cl	H	2-CH ₃	H
35	H	F	H	H	2-CH ₃	H
36	CH ₃	H	H	H	2-CH ₃	H
37	H	H	OCH ₃	H	2-CH ₃	H
38	H	H	F	H	2-CH ₃	H
39	OCH ₃	H	H	H	2-Cl	H
40	H	H	F	H	2-OCH ₃	H
41	H	H	Cl	H	3-Cl	H
42	H	H	Cl	H	2-C ₂ H ₅	H
43	H	H	H	H	2-CH ₃	H
44	H	H	H	H	2-Cl	H
45	H	H	H	H	3-CH ₃	H
46	H	H	H	H	2-CH ₃	5-CH ₃
47	H	H	H	H	2-C ₂ H ₅	H
48	H	H	CF ₃	H	3-Cl	H
49	H	H	F	H	H	6-Cl
50	H	H	F	H	H	6-F

标题化合物(I)可直接用制备农用杀菌剂,也可以农业上可以接受的酸加成盐的形式来制备农用杀菌剂,酸包括盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、高氯酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、草酸、富马酸和邻苯二酸。

本发明的另一实施方案为式(I)的金属盐复合物(II):



其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和 R⁶定义同式(I), M 为选自元素周期表 II_A、

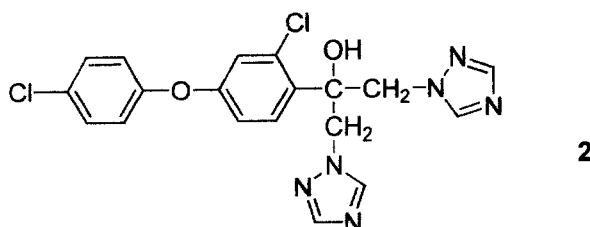
IV_A、I_B、II_B、VI_B、VII_B和VIII族的阳离子，Y为选择用于中和阳离子M的电荷的阴离子。

本发明典型的阳离子是镁、铜、镍、锌、铁、钴、钙、锡、铬、汞、钡等。

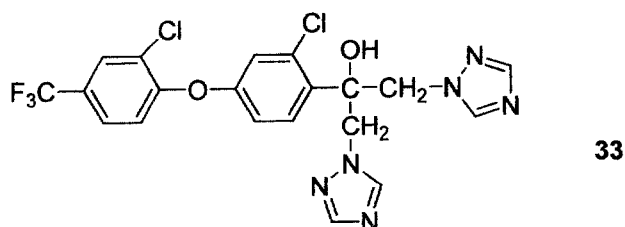
本发明典型的阴离子为氯、溴、碘、氟、硫氰酸根、硫酸根、硫酸氢根、高氯酸根、硝酸根、亚硝酸根、磷酸根、碳酸根、碳酸氢根、草酸根、酒石酸根、苹果酸根、马来酸根、富马酸根、对甲苯磺酸根、甲磺酸根等。

本发明中有较高活性的有：

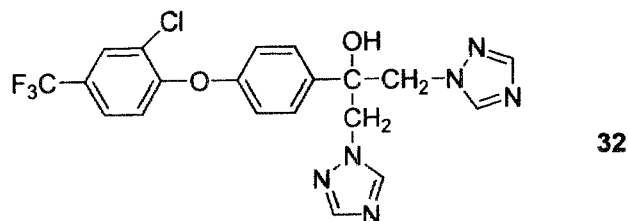
化合物 2 α -(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)- α -(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基乙醇



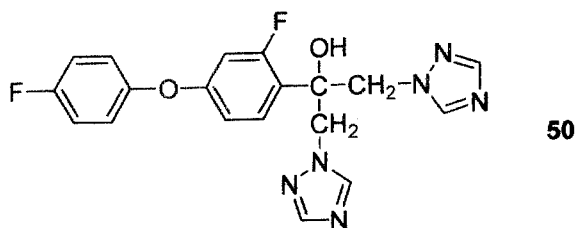
化合物 33 α -(2-氯-4-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)苯基)- α -(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基乙醇



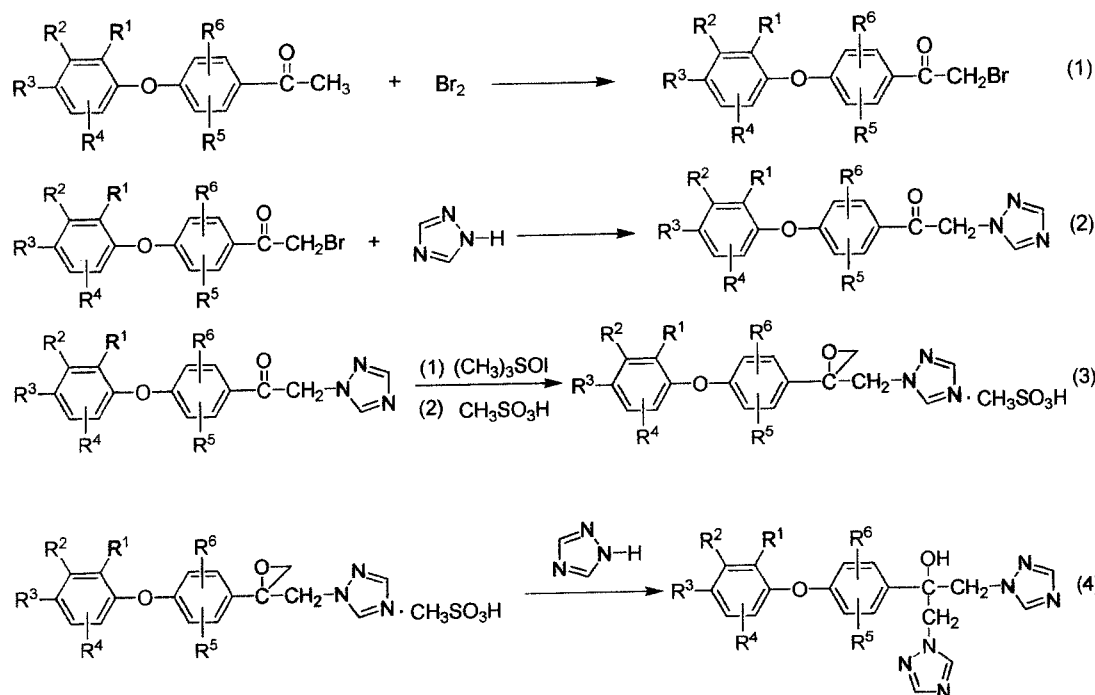
化合物 32 α -(4-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)苯基)- α -(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基乙醇



化合物 50 α -(2-氟-4-(4-氟苯氧基)苯基)- α -(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基乙醇



本发明的具有结构式 (I) 的化合物可以按下述方法制造:



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 含义同上所述。

反应由醚酮为原料经溴代、氮烷基化、环氧化最后与三氮唑反应开环得目标化合物。具体反应条件如下:

实施例 I: α -(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)- α -(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基乙醇的制备

2-溴-1-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)乙酮

在 500 mL 四颈瓶中加入 280g (1.0 mol) 2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯乙酮、200mL 环己烷, 室温搅拌, 滴加 192g (1.2 mol) 溴, 先加入 2~3 滴, 溶液呈红色, 等红色褪去后, 再将剩余的溴滴加进去, 控制滴加速度, 约 3h 滴完。维持反应温度继续搅拌 2 h 至颜色褪去, 停止反应。将反应液倒入 500 mL 分液漏斗中, 用水洗涤, 分去水层, 反复水洗至有机相呈中性, 分出有机相, 用无水硫酸镁干燥过夜。滤去硫酸镁, 减压蒸除环己烷, 得淡黄色固体, 重

结晶得白色晶体 335.2g, 收率 93.1%。熔点: 50~51°C。

2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)乙酮的制备

在 500 mL 四颈瓶中分别加入 180 g(0.5 mol) 2-溴-1-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)乙酮、51.8 g (0.75 mol)三氮唑、103.5 g(0.75 mol)碳酸钾粉末和 200mL 乙酸乙酯, 加热回流反应 6 h, 过滤, 滤液减蒸, 得浅黄色固体, 重结晶得白色固体 117.2 g, 收率 67.3%, 熔点: 151~154°C。

1-[2-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)-2,3-环氧丙基]-1H-1,2,4-三唑甲磺酸盐制备

取 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)乙酮 34.8 g (0.1 mol), 碘化三甲基氧硫 26.4 g (0.12 mol), 三甲基十六烷基溴化铵 0.3 g 和甲苯 100 mL 放入 250 mL 三颈瓶中, 升温至 60°C, 搅拌下滴加 20%的氢氧化钠溶液 80 mL, 2 h 滴完, 保温 60°C 继续搅拌 3 小时, 分离出甲苯层, 浓缩至 25 mL。残留液加 15 mL 乙酸乙酯稀释, 0°C 下滴加溶有 9.6 g 甲磺酸的乙酸乙酯溶液 5 mL、再加乙酸乙酯稀释, 0°C 下搅拌一小时, 得淡黄色沉淀 1-[2-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)-2,3-环氧丙基]-1H-1,2,4-三唑甲磺酸盐, 将粗品重结晶得淡黄色固体 32.2 g, 收率 70.2%, 熔点: 130~134°C。

α -(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)- α -(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基乙醇的制备

在 50 mL 单口烧瓶中加入 1-[2-(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)-2,3-环氧丙基]-1H-1,2,4-三唑甲磺酸盐 4.6 g (0.01 mol), 三氮唑 0.8 g (0.012 mol), 碳酸钾粉末 1.4 g (0.01 mol)和 N, N-二甲基甲酰胺 20 mL, 回流反应 6 h, 将反应液倒入水中, 有白色固体析出, 抽滤得 α -(2-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)- α -(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基乙醇粗品, 重结晶得白色晶体 1.8 g, 收率 41.5%, 熔点 141~143°C。

¹H NMR: 8.12(2H, s, 2triazole C5-H), 7.89(2H, s, 2triazole C3-H), 6.74-7.57(7H, m, Ar-H), 5.50(1H, s, OH), 5.08-5.10(2H, d, CH₂), 4.59-4.61(2H, d, CH₂).

其余目标化合物以不同的取代芳醚酮为合成原料, 如表 1 所列, 重复实施例 I 中的步骤, 便能合成所需含芳醚双三氮唑类化合物。

本发明合成的含芳醚双三氮唑类化合物具有抑制真菌作用, 下面阐述

其生测实验结果。

实验方法：采用离体平皿法

材料与方法

(1) 试验菌株

本实验选用表 2 中农业常见植物真菌病害，这些病害是由隶属于子囊菌门、担子菌门、半知菌门的多个属的真菌引起的，例如葡萄孢属、交链孢属、黑星孢属、轮枝孢属、镰刀属、球壳孢属等等，代表了自然界形形色色的植物病原真菌。

(2) 试验方法

将供试药剂按有效成分分别稀释至所需浓度，在无菌条件下各吸取 1 mL 药液注入培养皿内，再分别加入 9 mL 培养基，摇匀后制成 5 µg/mL 含药平板，以添加 1 mL 灭菌水的平板做空白对照。用直径 4 mm 的打孔器沿菌丝外缘切取菌盘，移至含药平板上，每处理重复三次。将培养皿放在 24±1 °C 恒温培养箱内培养。72 h 后调查各处理菌盘扩展直径，求平均值，与空白对照比较计算相对抑菌率。

相对抑菌率 (%) = $\frac{\text{对照组菌盘扩展平均直径} - \text{处理组菌盘扩展平均直径}}{\text{对照组菌盘扩展平均直径}} \times 100$

实验结果

部分化合物抑菌实验结果见表 2、表 3：

表 2：杀菌活性 (5 µg/mL)，%

真菌名称	杀菌活性 (5 µg/mL)，%		
	噁醚唑	戊唑醇	化合物 2
甜菜褐斑病菌	100.0	100.0	100.0
水稻恶苗病菌	100.0	100.0	100.0
黄瓜枯萎病菌	80.9	99.0	80.9
花生褐斑病菌	100.0	100.0	100.0
芦笋茎枯病菌	100.0	100.0	100.0
番茄早疫病菌	84.2	84.2	84.2
小麦赤霉病菌	100.0	100.0	100.0

苹果轮纹病菌	94.5	91.0	91.0
水稻稻曲病菌	100.0	100.0	100.0
黄瓜黑星病菌	94.5	91.0	91.0
黄瓜灰霉病菌	99.0	99.0	99.0
油菜菌核病菌	99.0	99.0	99.0
苹果轮斑病菌	99.0	99.0	99.0
苹果腐烂病菌	99.0	99.0	99.0
香蕉炭疽病菌	100.0	100.0	100.0
香蕉褐缘病菌	86.5	86.5	83.8
西瓜炭疽病菌	99.0	88.5	99.0
苹果炭疽病菌	100.0	99.0	100.0
黄瓜炭疽病菌	100.0	100.0	100.0
梨黑斑病菌	99.0	99.0	99.0
小麦根腐病菌	99.0	99.0	99.0
立枯丝核病菌	99.0	95.0	99.0
禾谷丝核病菌	99.0	99.0	99.0
棉花枯萎病菌	76.2	90.5	80.9
棉花黄萎病菌	92.3	92.3	92.3
玉米小斑病菌	99.0	99.0	99.0

表 3: 杀菌活性 (1 $\mu\text{g/mL}$), %

真菌名称	杀菌活性 (1 $\mu\text{g/mL}$), %		
	噁醚唑	戊唑醇	化合物 2
小麦赤霉病菌	73.9	86.9	82.6
番茄早疫病菌	95	65.5	58.6
黄瓜枯萎病菌	53.1	65.6	62.5
苹果轮纹病菌	69.7	68.2	90.3
油菜菌核病菌	56.7	91	88.1
立枯丝核病菌	94.7	94.7	94.7

禾谷丝核病菌	93	93	93
--------	----	----	----

表 2、表 3 中生物活性用杀死或抑制百分率表示

活性分级：+++ $\geq 90\%$; ++ $\geq 70\% - 89\%$; + $\geq 50\% - 69\%$; - $< 50\%$ 。

对 26 种植物病原真菌菌体生长速率抑制作用发现本发明化合物具有较好的抑制农业真菌病害活性，在 5.0 ug/mL 浓度下对供试的真菌菌体生长有很好的抑制作用，抑制率绝大多数在 80%以上，甚至达到 100.0%，与当今抑菌效果最好的噁醚唑(difenoconazole)，戊唑醇(difenoconazole)相当；在 1.0 ug/mL 浓度下对供试的真菌菌体生长也有很好的抑制作用，抑制率绝大多数在 80%以上，其效果略逊于 5.0 ug/mL 浓度，但其浓度低，残留量小，基本达到抑制效果，也可以与当今抑菌效果最好的噁醚唑(difenoconazole)，戊唑醇(difenoconazole)相当。